

УДК 615.256.3

Основные вопросы консультирования при выборе комбинированной гормональной контрацепции (в помощь практикующему врачу)

Э.Р. Довлетханова, к.м.н., с.н.с., П.Р. Абакарова, к.м.н.,
Е.А. Межевитинова, д.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Более 100 миллионов женщин во всем мире используют комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Современные КГК играют важную роль в формировании социального и репродуктивного статуса женщины. Кроме выполнения основной задачи, КГК обладают рядом преимуществ, таких как лечение предменструального синдрома, дисменореи, акне, снижение риска рака эндометрия, а также являются высокоэффективным и удобным методом гормональной контрацепции. Вопросы безопасности применения гормональных контрацептивов считаются актуальными на протяжении десятилетий не только для врачей, но и для пациентов. Важнейшую роль в решении этой проблемы играет эффективное консультирование, так как не все методы контрацепции могут быть использованы у любой женщины. Врач должен учитывать приемлемость, эффективность каждого способа, а также медицинские противопоказания к его применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОНТРАЦЕПЦИЯ, КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Основные вопросы консультирования при выборе комбинированной гормональной контрацепции (в помощь практикующему врачу). Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 51–58.

KEYWORDS: CONTRACEPTION, COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION, EFFECTIVENESS AND ACCEPTABILITY, COUNTERINDICATIONS, ADMINISTRATION SCHEDULE

FOR CITATION: Dovlethanova E.R., Abakarova P.R., Mezhevitinova E.A. The main questions of counseling when choosing a combined hormonal contraception (to help a practitioner). Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 51–58.

UDC 615.256.3

The main Questions of Counseling when Choosing a Combined Hormonal Contraception (to Help a Practitioner)

E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova,
E.A. Mezhevitinova

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov»,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Over 100 million women worldwide use combined hormonal contraceptives (CHC). Modern CHCs play an important role in shaping the social and reproductive status of women. In addition to fulfilling the main task, CHCs have a number of advantages, such as the treatment of premenstrual syndrome, dysmenorrhea, acne, a decrease in the risk of endometrial cancer, and are also a highly effective and convenient method of hormonal contraception. The safety issues of the use of hormonal contraceptives have been considered relevant for decades, not only for doctors, but also for patients. Effective counseling plays a critical role in solving this problem, since not all methods of contraception can be used by every woman. The doctor must take into account the acceptability, effectiveness of each method, as well as medical contraindications for its use.

Введение

К

онтрацепция имеет большое значение для современного общества как с социальной, так и с медицинской точки зрения. Многие факторы должны учитываться женщинами, мужчинами или парами в различные периоды их жизни при выборе наиболее подходящего метода. К ним относятся безопасность, эффективность, доступность и приемлемость. Добровольный и осознанный выбор того или иного способа является важным руководящим принципом, а консультирование играет основополагающую роль в успешном использовании методов контрацепции.

За последние годы возможность выбора контрацептивов значительно увеличилась. Тем не менее все доступные методы не могут быть универсальными для любой женщины, в первую очередь для тех, у кого есть заболевания, индивидуальные особенности или незапланированная беременность подвержена повышенному риску. Для этой группы безопасность контрацепции имеет особое значение.

Данные ООН указывают на то, что 63,6% женского населения в возрасте 15–49 лет, состоящего в браке или живущего с партнером, использует тот или иной метод [1]. В настоящее время в мире более 100 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет выбирают комбинированные гормональные контрацептивы [2].

Важную роль в решении об использовании того или иного метода контрацепции играют врачи, которые должны информировать пациенток об эффективности контрацепции, возможных побочных эффектах, а также о потенциальных рисках и преимуществах.

В течение последних 50 лет проводились сотни клинических исследований, изучающих влияние гормональных контрацептивов на различные болезни репродуктивной системы. Было доказано, что такие средства на 40–60% снижают риск развития некоторых онкологических заболеваний: рака яичников, рака эндометрия, колоректального рака и т. д. Установлено, что при раке яичников и матки они обладают протективным эффектом в течение 5–10 лет после окончания их использования. Не являясь лечебными препаратами, контрацептивные гормоны оказывают некоторое профилактическое действие при ряде заболеваний, таких как кисты яичников, миома матки, аденомиоз, остеопороз и т. д.

Согласно медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015 г., 5-е издание) для использования методов контрацепции, рекомендации по применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) экстраполируют на все КГК (независимо от их состава), а также касаются комбинированных гормонального кольца и трансдермального пластыря [3].

Помимо положительных аспектов, использование КГК может привести к развитию побочных эффектов, которые чаще носят временный характер и не требуют дополнительного лечения. Однако иногда возможно возникновение осложнений, диктующих необходимость прекращения приема препарата. Это требует разработки персонализированного подхода к выбору того или иного метода контрацепции.

Необходимо отметить, что повышенный риск возникновения серьезных заболеваний, включая ве-

нозную и артериальную тромбоэмболию, рак груди и рак шейки матки, связанный с текущим или недавним использованием КГК, невелик, но выше, чем при применении только прогестинных или негормональных контрацептивов.

Снижение рисков

Побочный эффект — это любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта. Развивается при использовании в обычных дозах и обусловлен его фармакологическим действием.

Нежелательные побочные реакции — вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологических функций человека.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов могут быть нарушение менструального цикла, боль в молочных железах или их нагрубание (мастодиния), эмоциональная лабильность, головная боль (в том числе мигренеподобная), депрессия. Возможно появление болей в животе, тошноты. Реже наблюдаются снижение либидо, диарея, рвота, акне, сыпь на коже, крапивница, лабильности артериального давления (АД), задержка жидкости и повышение веса, хлоразма. Совсем редко встречаются усиление либидо, непереносимость контактных линз, ухудшение слуха, уменьшение веса, венозные или артериальные тромбозы и тромбоз эмболия [3].

Как известно, эстрогены и гестагены характеризуются высоким печеночным клиренсом, т. е. при пероральном применении подвергаются активному метаболизму в печени и лишь затем поступают в систему кровообращения. Имеются данные, что стероиды порой оказывают влияние на функцию гепатобилиарной системы. Это проявляется в виде нарушения метаболизма липидов, гемокоагуляции и может приводить к развитию серьезных осложнений на фоне контрацепции (Cerdea C., Perez-Ayuso R.M., 2007).

Венозные тромботические риски, связанные с оральными контрацептивами, привлекают и по сей день особое внимание.

Существующие данные ряда исследований свидетельствуют о том, что первое поколение таких средств было связано со значительным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Причиной считались эстрогеноподобные соединения в составе комбинированных гормональных контрацептивов.

В последние годы в области контрацепции произошли глобальные изменения. К их числу можно отнести уменьшение дозы эстрогенного компонента, входящего в состав КОК; появление новых прогестинных с уникальными свойствами, включая лечебные (диеногест, дроспиренон, номегестрола ацетат); внедрение в клиническую практику препаратов, содержащих эстрадиол — эстроген, идентичный эндогенному; разработку новых путей введения и режимов дозирования контрацептивных средств. Основной акцент при этом сделан на дополнительных лечебных и профилактических эффектах гормонов и возможности применения индивидуально подхода при их назначении [4].

Уменьшение дозы эстрогена в КОК привело к снижению риска развития ВТЭ при приеме контрацептивных таблеток [5]. Первые существенные изменения произошли в 1970-х годах, когда было предложено уменьшение дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) с 50 до 30–35 мкг. Результатом этого явилось снижение венозных тромбозов на фоне приема КОК [6].

Интерес вызывают исследования, посвященные действию гормональных контрацептивов на сердечно-сосудистую систему, в частности на артериальное давление. Было показано, что использование КОК потенциально увеличивало систолическое артериальное давление (САД) в группах женщин, которые обычно имели более высокий уровень АД изначально [7]. Также отмечено, что КГК, содержащие этинилэстрадиол, всегда изменяют АД, даже при применении низкодозированных препаратов. ЭЭ благодаря своей биологической активности по сравнению с эстрадиолом усиливает выработку печеночного ангиотензиногена, что вызывает повышение артериального давления системой ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). Учитывая этот факт, применение КГК следует избегать женщинам с высоким АД [8].

Использование КОК может увеличивать риски развития некоторых угрожающих жизни состояний, включая ВТЭ и / или ишемический инсульт, особенно среди женщин с наследственной тромбофилией — тромбогенными мутациями (ТМ). К последним относятся фактор V Лейдена, мутация гена протромбина, недостаток белка C, белка S, антипротромбина. ВОЗ классифицирует «известную тромбогенную мутацию» как «состояние, представляющее неприемлемый риск для здоровья, если используется комбинированная гормональная контрацепция» [9]. И наоборот, в пояснении к этой рекомендации ВОЗ указывает рутинный скрининг на тромбофилию до начала применения КОК как нецелесообразный (в свете низкой распространенности ТМ и высокой стоимости такого обследования) [9].

На сегодняшний день разработаны препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ, благодаря чему было достигнуто еще большее снижение частоты побочных эффектов, связанных с эстрогенным компонентом [10, 11].

Оценка эффективности

Для оценки эффективности метода контрацепции служит индекс Перля, который выявляет, сколько женщин из ста забеременели, используя тот или иной способ на протяжении одного года. Этот показатель учитывается при выборе любого контрацептива.

При незащищенном половом акте индекс Перля составляет 80–85. Противозачаточная эффективность большинства методов предохранения, в том числе КГК, в первую очередь зависит от правильности их использования. При соблюдении правил применения риск неэффективности способов гормональной контрацепции крайне низок (<1%).

На действенность КГК иногда влияют некоторые субъективные и объективные причины. Снижение противозачаточной эффективности комбинированных гормональных контрацептивов может наблюдаться при одновременном применении препаратов, индуцирующих печеночные ферменты,

нарушении всасывания в ЖКТ (только КОК), неправильном использовании метода контрацепции, нерегулярном приеме («забытые» таблетки), рвоте или диарее после употребления средства. Комбинированный гормональный пластырь (КГП) может быть менее эффективным у женщин с массой тела больше 90 кг. КОК порой снижают эффективность противосудорожной терапии, а особенности метаболизма противоэпилептических препаратов приводят к уменьшению их контрацептивной надежности [12].

Большинство КОК являются однофазными, т. е. все таблетки в упаковке содержат одинаковую дозу эстрогена и прогестагена. Также доступны многофазные (с переменной дозой) КОК. В них доза одного или обоих стероидных гормонов меняется в течение цикла приема средств.

Кокрановские обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих монофазные схемы с двух-, трех- и четырехфазными комбинированными оральными контрацептивами, выявили крайне ограниченные доказательства. Изученные схемы КОК различались не только потому, что они были разнофазными, но и содержали разные прогестагены. Например, единственный исследованный четырехфазный препарат содержал эстрадиола валерат, который сравнивали с монофазным средством, включающим этинилэстрадиол. В результате не было получено достаточных доказательств для того, чтобы установить достоверность значимого отличия многофазных КОК от монофазных с точки зрения характера кровотечений, побочных эффектов, частоты отмены или эффективности предотвращения беременности [13–16].

Поскольку имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии особых преимуществ, связанных с многофазными препаратами, в качестве первого ряда КГК рекомендуется использовать монофазные средства.

Формы и режимы применения комбинированных гормональных контрацептивов

В настоящее время в России доступны три варианта КГК:

- комбинированные оральные контрацептивы;
- комбинированные гормональные трансдермальные пластыри, которые высвобождают в среднем 33,9 мкг ЭЭ и 203 мкг норэргестромина за 24 часа;
- комбинированное гормональное вагинальное кольцо (КВК), высвобождающее ЭЭ и этоноргестрел с суточной дозой 15 мкг и 120 мкг соответственно.

Консультируя женщину при выборе метода контрацепции, ей следует предоставить данные как о стандартных, так и о специально разработанных режимах использования КГК (табл. 1). Пациентки должны быть проинформированы о том, что применение индивидуализированных схем приема КГК выходит за рамки лицензии производителя. Но они могут быть использованы с некоторыми лечебными или профилактическими целями, а также при желании изменить время менструальноподобной реакции.

Традиционные (стандартные) режимы приема КГК (21/7) были разработаны для того, чтобы вызывать кровотечение каждый месяц, имитируя естественные менструальные циклы. Однако нет научно обоснованных данных об эффективности, безопасности и необходимости применения именно такой схемы использования гормональной контрацепции. В связи с этим было предложено укорочение безгормонального промежутка приема КОК [17].

Ежемесячное кровотечение отмены (КО) и 7-дневный безгормональный интервал (БГИ) могут иметь ряд недостатков.

- КО бывает обильным, болезненным или просто нежелательным.
- БГИ может быть связан с такими симптомами, как головная боль и изменение настроения.
- Подавление яичников снижается (20–26), рост фолликула порой происходит во время БГИ, особенно при использовании КОК, содержащих более низкие дозы ЭЭ (20–23).
- Ошибки или пропуск при приеме таблеток (или применение пластыря или кольца) могут при-

вести к удлинению БГИ, возникновению овуляции и, следовательно, к беременности.

Результаты ряда исследований показывают, что во время 7-дневного перерыва в стандартном режиме приема КОК (21/7) гипофиз начинает секретировать гонадотропины. В ответ на них в яичниках активно развиваются фолликулы. Также секретируются гормоны, в том числе эстрадиол и ингибин Б. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин-Б начинают вырабатываться уже на 4-й и 5-й дни безгормонального интервала. Затем повышается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола. Синтез эстрогенов начинается в период безгормонального промежутка и продолжает расти на фоне КОК. После 7-дневного перерыва, когда возобновляется прием КОК, выработка гонадотропинов гипофизом недостаточно снижается для полноценного предотвращения фолликулогенеза и овуляции. В результате 7-дневный интервал может быть достаточен для восстановления полноценной фолликулярной фазы менструального цикла и функционирования яичников [18].

Таблица 1. Режимы использования комбинированных гормональных контрацептивов (адаптировано из Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception, January 2019, amended November 2020)

Table 1. Methods of combined hormonal contraceptives administration (adapted from Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception, January 2019, amended November 2020)

Режимы применения КГК CHC administration schedule	Период использования КГК CHC use period	Безгормональный интервал Hormone-free interval
Стандартный режим Standard schedule	21 день (21 активная таблетка, или 1 влагалищное кольцо, или 3 пластыря) 21 days (21 active pills, or 1 vaginal ring, or 3 patches)	7 дней 7 days
Индивидуальное использование Individual use schedule		
Укороченный безгормональный интервал Shortened hormone-free interval — HFI	21 день (21 активная таблетка, или 1 влагалищное кольцо, или 3 пластыря) 21 days (21 active pills, or 1 vaginal ring, or 3 patches)	4 дня 4 days
Расширенный режим (три цикла) Extended mode (three cycles)	9 недель (3 x 21 акт. табл., или 3 влагалищных кольца, или 9 пластырей, последовательно используемых) 9 weeks (3 x 21 act. pills, or 3 vaginal rings, or 9 patches used sequentially)	4 или 7 дней 4 or 7 days
Гибкий режим Flexible mode	Непрерывное использование (≥21 дн.) активных таблеток, пластырей или колец до появления прорывного кровотечения в течение 3–4 дней Continuous use (≥21 days) of active pills, patches or rings until breakthrough bleeding occurs for 3–4 days	4 дня 4 days
Продолжительное/непрерывное использование Long-term/continuous use	Постоянное использование активных таблеток, пластырей или колец Continuous use of active pills, patches or rings	Нет No

Это особенно важно при использовании препаратов с низким содержанием эстрогенного компонента комбинированных оральных контрацептивов. Снижение уровня эндогенного эстрогена отмечается лишь через 2 недели приема КОК. По данным некоторых исследователей, именно в 7-дневный безгормональный интервал возникают многие нежелательные явления, которые в литературе описываются как абстинентный синдром [18].

Изменение режима приема КОК явилось значимым этапом в развитии гормональной контрацепции [19–26].

Многочисленные исследования в этой области позволили разработать режим применения оральных контрацептивов 24/4 (24 дня использования средств, содержащих эстроген-гестагенные компоненты и 4 таблетки плацебо). Менструальноподобное кровотечение наступает при приеме лекарств-плацебо. Данный режим использования КГК позволяет еще более эффективно снизить активность яичников, дает возможность укоротить дни кровянистых выделений из половых путей, уменьшить побочные явления и, соответственно, улучшить качество жизни женщины на фоне приема гормональной контрацепции.

Индивидуальные (нестандартные) схемы применения КГК снижают частоту безгормонального интервала (расширенные схемы), отменяют БГИ как таковой (непрерывные схемы) и/или сокращают его.

Используя индивидуальные режимы, женщины могут уменьшить или избежать симптомов, связанных с БГИ, потенциально уменьшить риск развития овуляции и, как следствие, отказа от контрацепции. Такие схемы безопасны и эффективны для контрацепции, как и стандартные (21/7) [27, 28].

Индивидуальные режимы применения КГК могут быть предложены в качестве альтернативы стандартным (21/7) для расширения выбора контрацептивов.

Индивидуальные схемы КГК включают:

- непрерывное использование КГК (нет БГИ);
- расширенный прием КГК (менее частый БГИ), сроки БГИ могут быть фиксированными или гибкими;
- схемы КГК, в которых БГИ укорочен (укороченный БГИ можно назначать через 21 день применения СНС или включать в расширенный режим).

Состав комбинированных гормональных контрацептивов

Комбинированная гормональная контрацепция (комбинированные оральные контрацептивы, комбинированный гормональный пластырь, комбинированное влагалищное кольцо) предусматривает циклический прием препаратов, содержащих эстроген в сочетании с прогестагеном в различных комбинациях [29–40].

Эстрогенным компонентом КГК является этинилэстрадиол или синтетические аналоги эндогенного эстрадиола (17β-эстрадиол или эстрадиола валерат),

гестагенным — различные синтетические прогестагены (прогестины).

Современные низкодозированные КГК включают от 20 до 35 мкг синтетического эстрогена. Это сделали с целью снижения рисков для здоровья женщины в противовес препаратам с высоким содержанием эстрогенов в КОК в 1960–1970-х годах.

Был введен в практику КОК, содержащий 17β-эстрадиол, структурно идентичный тому, который встречается в природе у людей. Теоретически комбинированные оральные контрацептивы с эстрадиолом могут иметь улучшенные профили безопасности по сравнению с препаратами, содержащими ЭЭ (благодаря снижению тромботических и метаболических эффектов). В ряде исследований указано, что КОК с эстрадиолом безопасны в использовании и эффективны для предотвращения нежелательной беременности.

Прогестиновый компонент представляет собой синтетические стероиды, обладающие некоторыми свойствами прогестерона. Синтетический прогестагенный компонент КГК обеспечивает удобные интервалы дозирования, мощное подавление овуляции и предотвращает чрезмерное разрастание эндометрия в ответ на влияние эстрогена. Разработаны новые прогестагены, которые обладают меньшими андрогенным и глюкокортикоидным эффектами. Ряд прогестагенов оказывает антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие.

Однако разные прогестагены в сочетании с ЭЭ могут влиять на факторы свертывания крови. По-видимому, они связаны с большим риском ВТЭ, чем КОК, содержащие другие прогестагенные компоненты.

Прогестагены, входящие в состав КПК, можно разделить на определенные группы (в зависимости от времени, когда они впервые были представлены в качестве компонентов КГК):

- I — норэтистерон;
- II — левоноргестрел;
- III — дезогестрел, гестоден, норгестимат;
- IV — дроспиренон, диеногест, номегестрола ацетат.

Согласно результатам исследований, КОК с левоноргестрелом, норэтистероном и норгестиматом связаны с более низким риском венозных тромбозных событий, чем комбинированные оральные контрацептивы, содержащие более новые прогестагены. КОК, включающие более высокие дозы ЭЭ, могут вызывать артериальные тромботические события в большей степени, чем более низкие дозы ЭЭ.

Рекомендации, отраженные в медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции 2015 года (5-е издание), одинаковы для всех составов КОК. Причем независимо от содержания в них гестагенов. Изучив имеющиеся доказательства, ВОЗ (Guideline Development Group — GDG) считает, что рекомендации по КОК можно экстраполировать и на КТП, и на КВК, если отсутствуют особые дополнительные указания.

Когда можно начинать прием КГК

В клинической практике в случае использования обычного контрацептивного режима принято начи-

нать прием КОК с первого дня менструального цикла (МК). Однако начало применения комбинированных гормональных контрацептивов возможно до пятого дня естественного МК включительно. При этом нет необходимости в дополнительных противозачаточных средствах.

После пятого дня начать применение КГК можно с рекомендацией использовать дополнительные меры контрацепции (презервативы или воздержание) в течение первых семи дней. Данные исследований свидетельствуют о том, что после семи последовательных дней применения КГК овуляция подавляется [41].

С медицинской точки зрения женщина в любое другое время также может начать прием КГК с рекомендацией применять дополнительные меры контрацепции на протяжении семи дней, если есть достаточные основания полагать, что она не беременна (высокочувствительный тест на беременность отрицательный). Контрольное тестирование требуется для исключения риска, если был половой контакт в течение последнего 21 дня.

Смена препарата

Переход с одного низкодозированного КГК на другой осуществляют определенным образом. Женщина заканчивает очередной цикл использования препарата, а в тот день, когда необходимо начать прием следующего блистера, принимает первую таблетку нового КОК, или пластырь, или кольцо.

Переход с КГК на чисто прогестинтовую оральную контрацепцию осуществляется в первый день очередного кровотечения. С прогестинтовых контрацептивов на КГК можно перейти в любой выбранный день, если ритм менструации отсутствует.

Особые ситуации

Применение КГК возможно сразу после прерывания беременности (вне зависимости от вида аборта, включая кюретаж или медикаментозный).

Назначение КОК после родов возможно не ранее 21-го дня в случае отсутствия лактации.

В лактационный период КГК при необходимости могут быть использованы не ранее чем через 6 месяцев после появления на свет ребенка.

Восстановление фертильности

В большинстве случаев овуляция и менструальная функция восстанавливаются сразу после отмены КГК, в редких случаях (около 1%) — в течение 3 месяцев.

Женщины, которые планируют беременность после прекращения контрацепции, должны быть проинформированы о том, что необходимость в перерыве до цикла зачатия отсутствует. Прием КГК до начала данного цикла не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности. Случайное использование КГК на ранних стадиях вынашивания ребенка не опасно и не является основанием для аборта. Но при первом подозрении

на беременность женщина должна сразу прекратить прием КГК. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воздействие КГК на плод не связано с его аномалиями. Прием фолиевой кислоты можно начать до прекращения использования КГК.

Собственный опыт

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ обобщили опыт применения хлормадинона ацетат, содержащего КОК, который используется в клинической практике более 10 лет, для определения эффективности препарата в отношении симптомов гиперандрогении. Работа была проведена в рамках крупного исследования, посвященного оценке действенности, безопасности и переносимости современной гормональной контрацепции у женщин разного возраста. В исследовании принимали участие 76 женщин от 19 до 39 лет с акне легкой и средней степени выраженности.

Критерии включения: репродуктивный возраст, заинтересованность в надежной контрацепции, наличие акне легкой и средней степени выраженности, отсутствие противопоказаний к использованию КОК.

Критерии исключения: противопоказания к применению КОК по медицинским критериям приемлемости ВОЗ (2015), прием других КОК в течение последних 3 месяцев.

Применялись общеклинический, клинико-лабораторный, статистический и инструментальный методы обследования.

Степень поражения себорейным дерматитом и акне оценивали с помощью подсчета поврежденных на лице и специальной методики с микропористой полимерной пленкой, позволяющей оценить активность сальных желез. Кроме того, учитывалась субъективная оценка состояния кожи пациентками. Для этого использовалась визуальная аналоговая шкала. Состояние кожи было оценено в начале исследования, через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Также у 40,8% наблюдаемых женщин выявлена дисменорея различной степени выраженности.

Всем пациенткам был назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в классическом режиме (21+7). Средний возраст женщин составил 23,6 ($\pm 3,4$) года.

Через 1 месяц приема препарата было отмечено улучшение состояния кожи на лице большинства пациенток, через 3 месяца снижение выраженности себорейного дерматита выявлено и в области лба. Через 6 месяцев терапии у 69,7% женщин высыпания значительно уменьшились или исчезли. Исчезновение симптомов дисменореи через 3 месяца отмечалось у 64,5% пациенток и еще у 22,6% к концу 6-го месяца наблюдения. Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после одного, трех и шести циклов 69, 93 и 98% женщин соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии, что сопровождалось повышением самооценки и уверенности в себе.

Контрацептивная эффективность препарата составила 100%.

Побочные эффекты на фоне приема хлормадинона ацетата наблюдались первые 1–2 месяца применения КОК: 2 пациентки (2,6%) жаловались на межменструальные кровянистые выделения, 3 женщины (3,9%) — на диспепсические явления. Все побочные реакции исчезали самостоятельно через 2–3 месяца, не требовали дополнительной терапии или отмены КОК.

Таким образом, КОК, содержащий 2 мг хлормадинона ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола, является высокоэффективным контрацептивом, обладает высокой приемлемостью, антиандрогенными свойствами, проявляющимися во влиянии на состояние кожи, а также лечебным действием при дисменорее.

Выводы

Одна из важнейших задач врача — предоставить информацию обо всех современных возможностях и режимах контрацепции, разъяснить ошибочные представления о гормональных контрацептивах, исключить способы, которые нежелательны для женщины (при наличии индивидуальных противопоказаний).

Консультирование, основанное на современных медицинских критериях приемлемости, помогает па-

циентке правильно выбрать метод — с учетом жизненного периода, социального статуса, необходимости в лечебных или профилактических эффектах, связанных с КГК.

Следует информировать женщин о периодическом наблюдении у врача (ежегодный рутинный осмотр). Пациенткам, анамнез которых отягощен определенными существующими заболеваниями, может быть рекомендовано более частое посещение специалиста и возможность пересмотреть выбор метода контрацепции (при необходимости).

Акцентировать внимание женщины следует на побочных или нежелательных эффектах, которые могут возникнуть при приеме контрацептивов. В этом случае правильным будет совет обратиться за профессиональной консультацией в любое время.

Повторную консультацию также можно рекомендовать, если пациентка начинает прием новых лекарств, хочет прекратить использование КГК или обсудить альтернативные методы.

Изменение роли женщины в обществе и семье диктует особое отношение к вопросам планирования беременности и контрацепции, которая является важнейшей составляющей сохранения здоровья и имеет большое значение для репродуктивной жизни как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

Литература/References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division Trends in contraceptive use worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349).
2. Chernick L.S., Schnall R., Higgins T. et al. Barriers to and enablers of contraceptive use among adolescent females and their interest in an Emergency Department-based Intervention. *Contraception* 2015; 91 (3): 217–25.
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p.
4. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2011; 37: 118.
5. Уварова Е.В., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. Взаимосвязь знаний о контрацепции и применение ее среди девочек-подростков средних специальных учреждений г. Самары. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2016; 3: 85–95. [Uvarova E.V., Spiridonova N.V., Kazakova A.V. Correlation of between knowledge about contraception and its use among adolescent girls in secondary specialized institutions in Samara. *Reproductive health of children and adolescents* 2016; 3: 85–95. (In Russ.)].
6. Negriff S., Dorn L.D., Hillman J.B., Huang B. The measurement of menstrual symptoms: Factor structure of the menstrual symptom questionnaire in adolescent girls. *J. Health Psychol.* 2009; 14 (7): 899–908.
7. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception (January 2019, amended November 2020).
8. Cerda C., Pérez-Ayuso R.M., Riquelme A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J. Hepatol.* 2007; 47 (3): 412–7.
9. Sabatini R., Orsini G., Cagiano R., Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007; 76: 342–7.
10. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Шувалова Н.В. Репродуктивное здоровье девушек-студенток как медико-социальная проблема. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6. [Gerasimova L.I., Denisov M.S., Shuvalova N.V. Reproductive health of female students as a medical and social problem. *Modern problems of science and education* 2015; 6. (In Russ.)].
11. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2016; 7: 13–25.
12. Адамян Л.В., Жидкова И.А., Берсенева В.В., Казначеева Т.В. Выбор методов контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. *Фарматека* 2012; 4 (237): 14–19. [Adamyan L.V., Zhidkova I.A., Berseneva V.V., Kaznacheeva T.V. The choice of methods of contraception in women with epilepsy. *Pharmateca* 2012; 4 (237): 14–19. (In Russ.)].
13. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология* 2016; 2: 108–13. [Dicke G.B., Erofeeva L.V. Contraception in modern Russia: application and literacy (population study). *Obstetrics and Gynecology* 2016; 2: 108–13. (In Russ.)].
14. Lindh I., Blohm F., Andersson-Ellström E., Milsom I. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception* 2009; 80 (2): 163–9.
15. Lawrie T.A., Helmerhorst F.M., Maitra N.K. et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD004861.
16. Dinger J.C., Bardenheuer K., Assmann A. International active surveillance study of women taking oral contraceptives (INAS-OC Study). *BMC Med. Res. Methodol.* 2009; 9: 77.
17. Trussell J. Understanding contraceptive failure. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23: 199–209.
18. Dinger J., Minh T.D., Buttman N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117 (1): 33–40.
19. Chaiyasit N., Taneepanichskul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone (24/4 regimen). *J. Med. Assoc. Thailand* 2010; 93 (5): 517–22.

20. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund Ch.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6423.
21. Westhoff C., Jones K., Robilotto C. et al. Smoking and oral contraceptive continuation. *Contraception* 2009; 79 (5): 375–8.
22. Nelson A. New low-dose, extended-cycle pills with levonorgestrel and ethinyl estradiol: an evolutionary step in birth control. *Int. J. Womens Health* 2010; 2: 99–106.
23. Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P. et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg / drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2012; 38 (2): 84–93.
24. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 1: CD003987.
25. Sitruk-Ware R., Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 27 (1): 13–24.
26. Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD006133.
27. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171 (4): P1–29.
28. Lemay A., Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 24 (7): 559–67.
29. Bertolini S., Elicio N., Cordera R. et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 66 (4): 327–32.
30. Javed A., Kashyap R., Lteif A.N. Hyperandrogenism in female athletes with functional hypothalamic amenorrhea: a distinct phenotype. *Int. J. Womens Health* 2015; 7: 103–11.
31. Naessén S., Carlström K., Byström B. et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (5): 548–54.
32. Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 3: 22–3. [Elesina I.G., Chebotareva Yu.Yu. Some aspects of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls. Reproductive health of children and adolescents. 2016; 3: 22–3. (In Russ.)].
33. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int. J. Womens Health* 2009; 1: 213–21.
34. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD004425.
35. Breech L.L., Braverman P.K. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Int. J. Womens Health* 2009; 1: 85–95.
36. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология* 2012; 2: 81–5. [Prilepskaya V.N., Mezhevitynova E.A., Sasunova R.A. et al. Results of clinical use of the drug containing drospirenone in women with severe premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 2012; 2: 81–5. (In Russ.)].
37. Wichianpitaya J., Taneepanichskul S. A comparative efficacy of low-dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms. *Obstet. Gynecol. Int.* 2013; 2013: 487143.
38. Bitzer J., Paoletti A.M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicenter trials. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29 (2): 73–8.
39. Josefsson A., Wiréhn A.-B., Lindberg M. et al. Continuation rates of oral hormonal contraceptives in a cohort of first-time users: a population-based registry study, Sweden 2005–2010. *BMJ Open.* 2013; 3 (10): e003401.
40. Hooper D.J. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administrated, online survey. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30 (11): 749–63.
41. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2011; 152 (1): 113–25.

Вклад авторов. Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova, E.A. Mezhevitynova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 21.04.2021.

Принята к публикации: 19.05.2021.

Article received: 21.04.2021.

Accepted for publication: 19.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Abakarova Patimat Rapievna, PhD, researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Mezhevitynova Elena Anatolyevna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

* Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.